

بررسی اثر میدازولام روی کاهش درک حین عمل جراحی

دکتر ابراهیم پوریامفرد^{۱*}، سارا حسینی طهماسبی^۲، دکتر سمیه کاویانی^۲

^۱گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران؛ ^۲مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۱/۱/۹ اصلاح نهایی: ۹۱/۵/۲۳ تاریخ پذیرش: ۹۱/۷/۱۱

چکیده:

زمینه و هدف: درک حین عمل یکی از عوارض ناخوشایند بیهوشی است که به دلیل عوارض روانی و فیزیولوژیک، تلاش در جهت کاهش آن ضروری است. این مطالعه برای یافتن میزان تأثیر میدازولام در کاهش این عارضه در بیماران تحت جراحی با بیهوشی عمومی انجام گرفت. **روش بررسی:** این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دو سوکور بود. ۱۵۴ بیمار کاندید جراحی الکتیو در محدوده سنی ۴۵-۱۵ سال و کلاس یک و دو طبقه بندی ASA، با طول متوسط عمل یک ساعت، بدون ذکر هر گونه مشکل شنوایی، سابقه بیماری اعصاب، اعتیاد یا مصرف داروی مؤثر بر اعصاب و روان به روش تصادفی در دو گروه دریافت کننده ی ۲/۵ میلی گرم میدازولام وریدی، ۱۵ دقیقه قبل از ورود به اتاق عمل برای بیهوشی عمومی و گروه شاهد مورد مطالعه قرار گرفتند. متغیرهای مطالعه از قبیل علائم بیداری، نیاز به مسکن اضافی، افزایش عمق بیهوشی و علائم بعد از عمل جمع آوری شدند. داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS و با استفاده از آزمون آماری کای اسکوئر تجزیه و تحلیل شدند. **یافته ها:** مقایسه علائم بیداری حین عمل شامل اشک ریزش، نیاز به مسکن اضافی، افزایش عمق بیهوشی و علائم بعد از عمل از نظر احساس آرامش در ریکاوری در گروه میدازولام به صورت معنی دار کمتر از گروه کنترل بود ($P < 0.05$).

نتیجه گیری: با توجه به یافته های این مطالعه به نظر می رسد میدازولام، برای پره مدیکاسیون به منظور کاهش عوارض ناشی از درک حین بیهوشی عمومی مؤثر باشد.

واژه های کلیدی: آگاهی، بیهوشی عمومی، میدازولام.

مقدمه:

گشادی مردمک ها و تعریق می شود و در هنگام سزارین می تواند موجب کاهش خون گیری جفت و ایجاد عوارض جنینی شود (۴،۱). همچنین علاوه بر عوارض فوری می تواند عوارض دیررس مانند سندرم نوروتیک با علائم اختلالات خواب و افسردگی ایجاد کند (۲،۱). بر اساس مطالعات انجام شده سالانه حدود ۳۶ هزار بیمار در آمریکا ممکن است از آگاهی طی بیهوشی رنج ببرند و شیوع عارضه اختلال پس از صدمه (Post-traumatic stress disorder) در این بیماران ۷۸ درصد می باشد (۵). میزان فراوانی در مطالعات مختلف و مراکز درمانی کشورهای مختلف تفاوت دارد و از

بیهوشی مطلوب دارای ۴ جزء خواب، بی دردی، شلی و فراموشی است. بیهوشی عمومی تضمینی برای عدم درک هنگام بیهوشی نیست و درک موقع عمل یکی از عوارض بیهوشی است که می تواند در درجات مختلف به صورت یک رویا و یا به صورت یادآوری کامل حوادث، موقع عمل شود (۲،۱). بیداری در هنگام بیهوشی، تجربه ناخوشایندی است که در آن لازم نیست بیمار کاملاً بیدار شود بلکه حس عدم توانایی برای حرکت کردن و یا ارتباط برقرار کردن، بیداری تلقی می شود (۳). این پدیده موجب تحریک سمپاتیک و عوارض ناشی از آن نظیر افزایش فشار خون، تاکی کاردی،

*نویسنده مسئول: شهرکرد، دانشگاه علوم پزشکی، خیابان پرستار، بیمارستان کاشانی، گروه بیهوشی، تلفن: ۰۹۱۳۱۸۱۱۶۹۳

E-mail: ebrahim_poorya@yahoo.com

۰/۱۱ درصد تا ۴۳ درصد گزارش شده است. یکی از دلایل اختلاف فراوانی آگاهی حین عمل، نوع مطالعه می باشد به طوری که مطالعات گذشته نگر بدلیل تکنیک غلط و توجه کمتر به جزئیات بیهوشی نسبت به مطالعات آینده نگر فراوانی بیشتری گزارش می کنند (۸-۶).

رویای نامطلوب در خانم ها و افرادی که سابقه افسردگی یا اضطراب داشته اند، بیشتر است و سابقه درک موقع عمل قبلی نیز یک ریسک فاکتور مهم است (۹،۲). جلوگیری از آگاهی در بهبود بیماران و عوارض بعدی کمک بسیاری به بیماران می نماید. برخی معتقدند که عمق بیهوشی نقش مهمی در کاهش درک موقع عمل دارد (۱۰) و عده ای بر این نظرند که پره مدیکاسیون فراموشی دهنده می تواند نقشی در یادآوری درک موقع عمل داشته باشد (۱،۲).

تاکنون روش های مختلفی از جمله: استفاده از کتامین در اینداکشن، استفاده از بنزو دیازپین ها، N_2O همراه با پروپوفول جهت جلوگیری از درک موقع عمل به کار برده شده است (۸-۶). میدازولام یک بنزودیازپین انتخابی در بیهوشی است و در مطالعات متعددی خواص فراموشی دهنده ی میدازولام بررسی شده است که تناقضاتی در نتایج به چشم می خورد (۱۴-۱۱)، لذا این مطالعه با هدف بررسی تاثیر میدازولام وریدی قبل از اینداکشن بر میزان یادآوری درک موقع عمل یا عوارض حین عمل که ممکن است ناشی از درک باشد انجام گرفت تا مشخص شود آیا میدازولام فقط یادآوری خاطرات را از بین می برد یا اینکه اصولاً بر درک موقع عمل و عوارض آنی آن نیز مؤثر است؟

روش بررسی:

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دو سوکور بوده و با کد $201207086480N3$ در پایگاه ثبت کارآزمایی های بالینی ثبت شده است. جامعه مورد مطالعه کلیه بیماران مراجعه کننده جهت عمل جراحی الکتیو عمومی، ارولوزی و ارتوپدی با طول عمل حدود

یک ساعت، بودند و محدوده سنی ۴۵-۱۵ سال، بدون ذکر هر گونه مشکل شنوایی، بیماری اعصاب، اعتیاد یا مصرف داروی مؤثر بر اعصاب و روان و کلاس یک و دو طبقه بندی ASA وارد مطالعه شدند و مواردی که به علت شرایط خاص در مرحله بعد از عمل جراحی به ICU منتقل شدند، از مطالعه خارج شدند. در مجموع ۱۵۴ بیمار با دامنه سنی بین ۴۵-۱۵ سال انتخاب و به طور تصادفی در دو گروه قرار گرفتند که ۷۴ نفر آنها در گروه شاهد و ۸۰ نفر در گروه مداخله تقسیم شدند. تکسین بیهوشی کنترل کننده و ایترن از افراد دو گروه بی اطلاع بودند، به گروه مورد ۱۵ دقیقه قبل از اینداکشن بیهوشی $2/5$ میلی گرم میدازولام وریدی تزریق شد ولی گروه شاهد این دوز میدازولام را دریافت نکرد. کلیه بیماران بعد از پره اکسیژناسیون با نسدونال 5 mg/kg و ساکسیتیل کولین $1/5 \text{ mg/kg}$ تحت اینداکشن بیهوشی قرار گرفتند. ادامه بیهوشی به وسیله انفوزیون پروپوفل و N_2O و اکسیژن به نسبت ۵۰ درصد ادامه یافت و شلی عضلات به وسیله آتراکوریوم $0/5 \text{ mg/kg}$ ایجاد گردید.

در طول عمل فشار خون، ضربان قلب، اشک ریزش و نیاز به مسکن مجدد یا افزایش عمق بیهوشی بررسی شد. بعد از عمل وضعیت به هوش آمدن بیمار و ۱ ساعت پس از عمل، درد و لمس، شنیدن صحبت ها و رویا موقع عمل و یادآوری خاطرات در پرسشنامه ثبت گردید. اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون آماری کای دو تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها:

در این مطالعه گروهی که میدازولام دریافت نکردند (گروه شاهد) ۲۱ نفر (۲۸/۳٪) زن و ۵۳ نفر (۷۱/۷٪) مرد و گروهی که میدازولام دریافت کردند (گروه مورد) ۲۸ نفر (۳۵٪) زن و ۵۲ نفر (۶۵٪) مرد بودند. بین دو گروه مداخله و شاهد از نظر جنس، سن و سابقه بیهوشی قبلی اختلاف معنی داری وجود نداشت ($P>0/05$).

جدول شماره ۱: مقایسه علایم بیداری حین عمل در دو گروه

ارزش P	گروه مورد	گروه شاهد	گروه		علایم
۰/۳۴۵	(/۱۵)۱۲	(/۱۸/۹)۱۴	داشته	ناکیکاردی ناگهانی حین عمل	
	(/۸۵) ۶۸	(/۸۱/۱) ۶۰	نداشته		
۰/۰۱۱	(/۵) ۴	(/۱۷/۵)۱۳	داشته	اشک ریزش	
	(/۹۵) ۷۶	(/۸۲/۵) ۶۱	نداشته		
۰/۰۵۰	(/۱۲/۵) ۱۰	(/۲۵/۷)۱۹	داشته	نیاز به مصرف مسکن اضافی	
	(/۸۷/۵) ۷۰	(/۷۴/۳)۵۵	نداشته		
۰/۰۰۵	(/۷/۵) ۶	(/۲۴/۳)۱۸	داشته	افزایش عمق بیهوشی	
	(/۹۲/۵) ۷۴	(/۷۵/۷) ۵۶	نداشته		

داده ها به صورت تعداد (درصد) بیان شده اند.

مقایسه عوارض بیهوشی حین عمل از جمله اشک ریزش، نیاز به مسکن اضافی و افزایش عمق بیهوشی در دو گروه تفاوت معنی داری را نشان داد ($P < ۰/۰۵$). با این حال تکیکاردی حین عمل در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت ($P > ۰/۰۵$) (جدول شماره ۱). و همچنین مقایسه دو گروه از نظر عوارض بعد از عمل به جز آرامش موقع ریکاوری، تفاوت معنی داری را مشخص ننمود ($P > ۰/۰۵$) (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲: مقایسه دو گروه از نظر علایم و عوارض بیداری حین عمل بعد از به هوش آمدن

ارزش P	گروه مورد	گروه شاهد	متغیر	
۰/۰۰۴	(۹۰)۷۲	(/۷۳)۵۴	با آرامش	وضعیت موقع ریکاوری
	(/۱۰)۸	(/۲۷)۲۰	بدون آرامش	
۰/۶۴	(/۶/۲)۵	(/۶/۷)۵	دارد	شنیدن صحبت ها حین عمل
	(/۹۳/۸)۷۵	(/۹۳/۳)۶۹	ندارد	
۰/۶۳۷	(/۷/۵)۶	(/۸/۱)۶	دارد	لمس
	(/۹۲/۵)۷۴	(/۹۱/۹)۶۸	ندارد	
۰/۶۴	(/۶/۲)۵	(/۶/۷)۵	دارد	درد
	(/۹۳/۸)۷۵	(/۹۳/۳)۶۹	ندارد	
۰/۷۵۰	(/۱/۲)۱	(/۱/۴)۱	دارد	رویا موقع عمل
	(/۹۸/۸)۷۹	(/۹۸/۶)۷۳	ندارد	
۰/۴۳۲	(/۶/۲)۵	(/۸/۱)۶	دارد	یادآوری خاطرات
	(/۹۳/۸)۷۵	(/۹۱/۹)۶۸	ندارد	

داده ها به صورت تعداد (درصد) بیان شده اند.

بحث:

در زمینه کاهش درک حین عمل و یادآوری خاطرات حین عمل تلاش های زیادی صورت گرفته است. در این مطالعه تاثیر داروی میدازولام روی کاهش اشک ریزش بیماران، کاهش نیاز به مصرف مسکن اضافی طی عمل و کاهش نیاز به افزایش عمق بی هوشی حین عمل مشاهده گردید که این یافته ها با نتایج مطالعه Bergman و همکاران و Ghoneim همخوانی دارد (۱۵،۱۶). از سویی میدازولام به صورت وابسته به دوز باعث ایجاد فراموشی انتروگرید می گردد (۱۷). در مطالعه حاضر بیمارانی که میدازولام دریافت کردند نسبت به گروهی که دریافت نکرده بودند ریکاوری طولانی تری داشتند که شاید به اثرات خواب آوری دارو مربوط می شود و نکته ای که باید مد نظر قرار گیرد این است که زمان تزریق دارو باید طوری تنظیم شود که این اثرات حین عمل ظاهر گردند.

در گروه شاهد نسبت به گروه مورد تفاوت معنی داری از نظر تکیکاردی حین عمل وجود نداشت که این یافته با مطالعه ای که اثرات میدازولام در ایجاد سدیشن عمل جراحی را بررسی کرده است همخوانی دارد (۱۸). همچنین بیمارانی که میدازولام دریافت می کردند در موقع به هوش آمدن و ریکاوری احساس بهتری داشتند و با آرامش بیشتر و درد کمتری به هوش می آمدند که با مطالعات کاویانی و همکاران و همیری و همکاران همخوانی دارد (۲۰،۱۹). با این حال شیوع یادآوری خاطرات حین عمل در گروه دریافت کننده میدازولام ۶/۲ درصد و در گروه کنترل ۸/۱ درصد بود که اختلاف معنی داری دیده نشد و این میزان نسبت به مطالعات کاویانی و همکاران، رضانزادی و فرزاد و خضری و همکاران شیوع بیشتر و نسبت به مطالعه همیری و همکاران کمتر بود (۱۹-۲۲) که این مسئله می تواند به تفاوت تکنیک بیهوشی، دریافت ناکافی داروهای بی هوشی، نارسایی در ارسال و تامین داروهای

استنشاقی بی هوشی توسط دستگاه های بیهوشی و روش تشخیص بیداری حین عمل باشد. از محدودیت های این مطالعه می توان به مشکلات اخلاقی در طراحی مداخلات با دوزهای گوناگون و زمان های مختلف قبل از عمل و عدم استفاده از مانیتور عمق بیهوشی در بررسی بیماران اشاره کرد. در واقع استفاده از علائم بالینی برای تعیین عمق بی هوشی کافی نیست و یاز به استفاده از بزارهای پایشی دقیق برای کنترل عمق بی هوشی وجود دارد.

نتیجه گیری:

استفاده از میدازولام قبل از اینداکشن بیهوشی موجب کاهش عوارض ناشی از تحریک جراحی بر روی سیستم اعصاب مرکزی و اوتونوم در حین بیهوشی و عمل می شود که این مسئله می تواند در ثبات همودینامیک بیماران نیز نقش مهمی ایفا نماید، لذا با توجه به عدم وجود عوارض قابل توجه میدازولام و اثرات خوب این دارو در کاهش تحریکات و عوارض اوتونوم حین عمل و همچنین کاهش یادآوری خاطرات پس از عمل، این دارو می تواند در بیمارانی که نیاز به ثبات همودینامیک دارند مانند بیماران قلبی عروقی، افراد حامله یا در مورد اعمال جراحی که شانس درک موقع عمل بالایی دارند و همچنین جلوگیری از عوارض جفتی و جنینی مثل سزارین ها بطور روتین مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی:

این مقاله منتج از پایان نامه دکترای حرفه ای نویسنده دوم می باشد. بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه و جناب آقای دکتر محمود رفیعیان و تمامی عزیزانی که در انجام این پژوهش به ما یاری رساندند، تقدیر می گردد.

منابع:

1. Reves JG, Glass P, Lubarsky D, McEvoy M, Martinez-Ruiz R. Intravenous anesthetics. In: RD M, editor. *Anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. 317-78.
2. Errando CL, Sigl JC, Robles M, Calabuig E, Garcia J, Arocas F, et al. Awareness with recall during general anaesthesia: a prospective observational evaluation of 4001 patients. *Br J Anaesth*. 2008 Aug; 101(2): 178-85.
3. Kerssens C, Klein J, Bonke B. Awareness Monitoring versus remembering what happened. *Anesthesiology*. 2003 Sep; 99(3): 570-5.
4. Lyons G, Macdonald R. Awareness during caesarean section. *Anaesthesia*. 1991 Jan; 46(1): 62-4.
5. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, et al. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesthesia and analgesia*. 2004 Sep; 99(3): 833-9.
6. Nordstrom O, Engstrom AM, Persson S, Sandin R. Incidence of awareness in total i.v. anaesthesia based on propofol, alfentanil and neuromuscular blockade. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997 Sep; 41(8): 978-84.
7. Davidson AJ, Huang GH, Czarnecki C, Gibson MA, Stewart SA, Jansen K, et al. Awareness during anesthesia in children: a prospective cohort study. *Anesth Analg*. 2005 Mar; 100(3): 653-61.
8. Ghoneim MM, Block RL. Learning and consciousness during general anesthesia. *Anesthesiology*. 1992 Feb; 76(2): 279-305.
9. Moerman N, Bonke B, Oosting J. Awareness and recall during general anesthesia. Facts and feelings. *Anesthesiology*. 1993 Sep; 79(3): 454-64.
10. Janet ED, James H, William JH, Terence MK, Bessel A. Awareness under anesthesia and the development of posttraumatic stress disorder. *Gen Hosp Psychiat*. 2001; 23(4): 198-204.
11. Bulach R, Myles PS, Russnak M. Double-blind randomized controlled trial to determine extent of amnesia with midazolam given immediately before general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2005 Mar; 94(3): 300-5.
12. McKay AC, McKinney MS, Clarke RSJ. Effect of flumazenil on midazolam-induced amnesia. *Br J Anaesth*. 1990; 65(1): 190-6.
13. Dundee JW, Wilson DB. Amnesic action of midazolam. *Anaesthesia*. 1980 May; 35(5): 459-61.
14. Koht A, Moss JI. Does midazolam cause retrograde amnesia, and can flumazenil reverse that amnesia? *Anesth Analg*. 1997; 85(1): 211-2.
15. Bergman IJ, Kluger MT, Short TG. Awareness during general anaesthesia: a review of 81 cases from the Anaesthetic Incident Monitoring Study. *Anaesthesia*. 2002 Jun; 57(6): 549-56.
16. Ghoneim MM. Awareness during anesthesia. *Anesthesiology*. 2000 Feb; 92(2): 597-602.
17. Fisher J, Hirshman E, Henthorn T, Arndt J, Passannante A. Midazolam amnesia and short-term/working memory processes. *Conscious Cogn*. 2006 Mar; 15(1): 54-63.
18. Barr J, Zomorodi K, Bertaccini EJ, Shafer SL, Geller E. A double-blind, randomized comparison of i.v. lorazepam versus midazolam for sedation of ICU patients via a pharmacologic model. *Anesthesiology*. 2001 Aug; 95(2): 286-98.
19. Kaviani N, Shah Aboee, M, Haaji-Arab GA. Compare of two methods of sedation on recall of dental work in implant surgery. *J Iran Society Anaesthesiol Intensive Care*. 2010; 68(4): 14-24.

20. Hemyari H, Safarloo F. Evaluation of awareness and recall in rhinoplasty operation with local anesthesia and IV sedation. Med Sci J Islamic Azad Univ Tehran Med Branch. 2010; 20(2): 31-135.
21. Rezai Negad J, Farzan B. The incidence of awareness during anesthesia. Yafteh. 2007; 8(4): 55-61.
22. Khezri MB. Prevalence of awareness during anesthesia induced by three different techniques for cesarean section. J Qazvin Univ Med Sci. 2006; 10(3): 49-53.

Effect of midazolam on reducing awareness during surgery

Pouria Mofrad A (MD)^{1*}, Hosayni-Tahmasebi S (MSc)², Kaviani S (MD)²

¹Anesthesiology Dept., Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, I.R. Iran; ²Medical Plant Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, I.R. Iran.

Received: 28/March/2012 Revised: 13/Aug/2012

Accepted: 2/Oct/2012

Background and aims: Intra operative awareness is one of the unpleasant complications of anesthesia. This complication must be decreased because of psychological and physiological consequences. This study was aimed aims to determine the effect of midazolam on reducing intra-operative awareness during general anesthesia.

Methods: This double-blind clinical trial study was conducted on 154 patients candidate for elective surgery, 15-45 years old, in class I or II of American Society of Anesthesiologists (ASA), with mean surgery duration of an hour, no hearing problem, history of neurological illness, or taking effective medications in psychological and neurological terms were assigned randomly into two groups: intervention group receiving intravenous midazolam (2.5 mg/l), for general anesthesia 15 minutes prior to operation, and control group. Necessity to increase depth of anesthesia or sedative use and post operative symptom was analyzed. Data were analyzed using SPSS and K₂.

Results: The symptoms of intraoperative awareness including lacrimation, requiring additional analgesia, and increased depth of anesthesia as well as post operative symptoms in terms of comfortable feeling in recovery were significantly lower in the intervention group compared to the control.

Conclusion: Regarding the findings of the present study midazolam used as a premedication is effective on reducing the complications resulted from awareness during general anesthesia.

Keywords: General anesthesia, Awareness, Midazolam.

Cite this article as: Pouria Mofrad A, Hosayni-Tahmasebi S, Kaviani S. Effect of Midazolam on reducing awareness during surgery. J Shahrekord Univ Med Sci. 2013 Aug, Sep; 15(3): 82-88.

*Corresponding author:

Anesthesiology Dept., Parastar ST, Kashani Hospital, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, I.R. Iran. Tel: 00989131811693, E-mail: ebrahim_poorya@yahoo.com